

氏名	平 居 彰 子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3355号
学位授与年月日	平成9年12月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学 位 論 文 名	Dynamic Aspects of Glutathione Metabolism in Hapten-induced Allergic Contact Dermatitis and Irritant Contact Dermatitis (ハプテンにより誘発されたアレルギー性接触皮膚炎及び刺激性接触皮膚炎病態マウスにおけるグルタチオン代謝動態)
論文審査委員	主 査 教 授 石井 正光 副主査 教 授 井上 正康 副主査 教 授 北川 誠

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕 ハプテンにより誘発される接触皮膚炎には、アレルギー性接触皮膚炎と刺激性接触皮膚炎の2つの型が存在する。前者は、すでにハプテンにより感作されている個体に生じる遅延型過敏反応であり、後者は感作されていない個体におけるハプテンによる直接反応である。還元型グルタチオン (GSH) は、これらの化合物の解毒排泄や活性酸素に対する抗酸化作用の他、免疫反応を修飾することも知られており、両病態において重要な役割を果たすと考えられるが、その代謝動態および意義はこれまで未検討である。本研究は、両病態におけるGSHの関与を調べるために行なわれた。

〔方法〕 正常およびジニトロクロロベンゼン (DNCB) で感作したBalb/c雌性マウスにDNCBを経皮投与し、それぞれ刺激性接触皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎を誘起した。両群の皮膚および肝臓を経時的に採取し、Tietze&Elleman法にて組織中のグルタチオン酸化還元動態および関連酵素の活性変化を解析した。

〔結果〕 DNCB投与24時間後の肝臓における総グルタチオン値とその肝外分泌量は感作群において非感作群よりも著明に増加した。また、感作群においてのみDNCB投与24時間から一週間後にわたる肝臓の酸化型グルタチオン (GSSG) の増加が示された。GSH合成阻害剤投与により、24時間後の両群の皮膚および肝臓の総グルタチオン値増加は阻害された。同時に組織学的には、阻害剤投与により、感作群において非感作群より著明な炎症の増悪が認められた。

〔考察〕 GSII代謝は非感作群よりも感作群において、より著明に亢進することが示されたので、遅延型過敏反応に伴うサイトカインや酸化ストレスがGSH代謝を促進する可能性が示唆された。また、GSHは遅延型過敏反応抑制に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ハプテンにより誘発される接触皮膚炎には、アレルギー性接触皮膚炎と刺激性接触皮膚炎の2つの型が存在する。前者はハプテンにより感作されている個体に生じる遅延型過敏反応であり、後者は感作されていない個体におけるハプテンによる直接反応である。還元型グルタチオン (GSH) は、これらの化合物の解毒排泄や活性酸素に対する抗酸化作用のみならず、免疫反応を修飾することも知られており、両病態において重要な役割を果たすと考えられる。しかし、その代謝動態と両病態における意義は不明である。本研究は両炎症病態におけるGSH代謝の関与とその治療医学的可能性について検討したものである。

正常およびジニトロクロロベンゼン（DNCB）で感作したBalb/c雌性マウスにDNCBを経皮投与し、それぞれ刺激性接触皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎を誘起した。両群の皮膚および肝臓を経時的に採取し、組織中のグルタチオン酸化還元動態および関連酵素の活性変化を解析した。

DNCB投与24時間後の肝臓における総グルタチオン量とその肝外分泌量は両群とも増加するが、感作群でより著明であった。また、感作群においてのみDNCB投与後24時間から一週間にわたり肝臓の酸化型グルタチオンが増加した。24時間後の皮膚及び肝臓の総グルタチオン量の増加はGSH合成阻害剤の投与により両群とも抑制された。組織学的解析により、本阻害剤は両炎症病態を増悪させるが、その作用は感作群においてより著明であることが判明した。

以上の結果から、接触皮膚炎では皮膚および肝臓のグルタチオン代謝が亢進すること、本反応が感作群においてより著明に起こること、および遅延型過敏反応に酸化ストレスと肝グルタチオン代謝が関与することが示唆された。接触皮膚炎では、肝グルタチオン代謝を介する臓器相関のもとに皮膚病変が形成されること、およびグルタチオン代謝制御により本病態を抑制することが可能であることを示唆した本研究は、基礎的および臨床的に重要と考えられる。よって、本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。